

Synthesen von Heterocyclen, 61. Mitt.:

Über Dicumarino- und Dicarbestyriilo-oxathiine

Von

E. Ziegler und Th. Kappe**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie
der Universität Graz

(Eingegangen am 10. Oktober 1964)

Durch Einwirkung von SOCl_2 auf 4-Hydroxycoumarin bzw. 4-Hydroxycarbestyriil sind Bis-(4-hydroxycoumarinyl-[3])-sulfid (I) und Bis-(4-hydroxycarbestyriil-[3])-sulfid (II) leicht zugänglich. Diese Sulfide können zu Dicumarino- bzw. Dicarbestyriilo-(1,4)-oxathiinen (III bzw. IV) cyclisiert werden.

Bis-(4-hydroxycoumarinyl-[3])-sulfide (I) and bis-(4-hydroxycarbestyriil-[3])-sulfide (II) have been prepared by the reaction between SOCl_2 and 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxycarbestyriil. Cyclisation of these sulfides yielded dicumarino- (III) and dicarbestyriilo-oxathiin-(1,4) (IV).

Kürzlich wurde von *Gompper, Euchner* und *Kast*¹ über die Synthese des Bis-(4-hydroxycoumarinyl-[3])-sulfids (I) und dessen Cyclisierung zum „Dicumarino-[4,3-b:3',4'-e]oxathiin-(1,4)“ (III) berichtet. Hierdurch sehen wir uns veranlaßt, über Ergebnisse ähnlicher Untersuchungen zu berichten.

Das Sulfid I wurde von uns durch Erhitzen von 4-Hydroxycoumarin mit SOCl_2 erhalten²⁻⁴. *Gompper*¹ gewann es durch Einwirkung von

* Herrn Kollegen *H. Bretschneider*, Innsbruck, mit den besten Wünschen zum 60. Geburtstag.

** Aus der Dissertation *Th. Kappe*, Universität Graz 1961, S. 78—83.

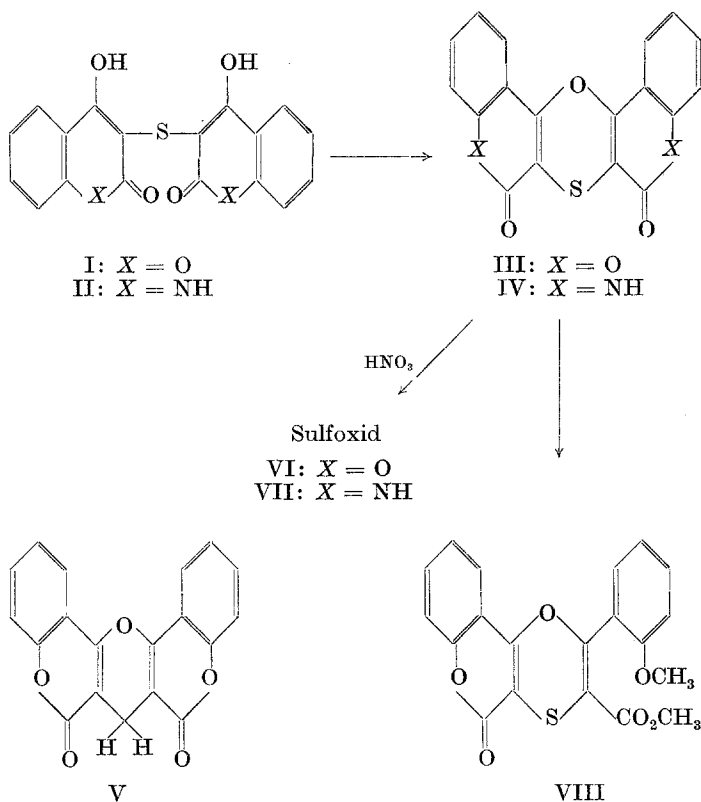
¹ *R. Gompper, H. Euchner* und *H. Kast*, Ann. Chem. **675**, 159 (1964).

² *J. Klosa*, Arch. Pharmaz. **285**, 332 (1952).

³ *E. Ziegler, H. Junek* und *G. Wildtgrube*, Mh. Chem. **87**, 386 (1956).

⁴ Führt man die Reaktion zwischen SOCl_2 und phenolischen Körpern in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von feinverteilterm Cu bei gewöhnlicher Temperatur durch, so sollen die Ausbeuten besser und die Bildung von Nebenprodukten geringer sein (*V. G. Kulkarni*, Privatmitteilung); Vgl. *V. G. Kulkarni*, J. Indian Chem. Soc. **39**, 795 (1962); **33**, 738 (1956).

SCl_2 auf 4-Hydroxycumarin, offenbar ohne Kenntnis eines Patentes⁵, welches dieses Verfahren zum Gegenstand hat. Die Cyclisierung des Sulfides I gelang diesen Autoren durch 3stdg. Erhitzen mit Acetanhydrid auf 150° . Wir fanden, daß der Ringschluß bei 115° in praktisch gleicher Ausbeute in wenigen Minuten beendet ist, wenn die Reaktion mit Acetanhydrid in Pyridin durchgeführt wird. Es kann auch mit gleich gutem Erfolg eine Mischung von Pyridin— POCl_3 in Tetrachloräthan zur Gewinnung des orangeroten Oxathiins III angewandt werden.



Bei der Cyclisierung analog gebauter Bis-(4-hydroxycarbostryl-[3])-sulfide erwies sich das Verfahren mit POCl_3 —Pyridin fallweise der Acetanhydrid-Methode überlegen⁶. Das Dicumarol gibt bekanntlich bei der Einwirkung von Acetanhydrid ein Mono- und Diacetat⁷. Dicumarol konnte jedoch nach eigenen Versuchen, wenn auch in schlechter Ausbeute (10—15% d. Th.), mit POCl_3 —Pyridin zum Dicumarino-pyran V cyclisiert werden.

⁵ DBP 952 818 vom 6. 3. 1954; Chem. Zbl. 1957, 5995.

⁶ H. D. Hanus, Dissertation Universität Graz 1963, S. 12.

⁷ Ch. Mentzer, Bull. Soc. chim. France [5] 12, 435 (1945).

Diese Verbindung wurde schon früher von anderen Autoren⁸ aus Dicumarol mit Hilfe von KHSO_4 bei 270° , rotem Phosphor und Jod in Eisessig bei 160° oder mit Diphenylphosphorsäurechlorid in Pyridin bei gewöhnlicher Temperatur in mäßigen Ausbeuten erhalten.

Vom 4-Hydroxycarbostyryl ausgehend, erhält man mit SOCl_2 das Sulfid II. Erhitzt man dieses mit Acetanhydrid und Pyridin, so entsteht vorerst das farblose Monoacetat des Dicarbestyrylooxathiins IV, das durch verdünnte Essigsäure rasch zu dem intensiv gelb gefärbten Oxathiin IV verseift wird.

Durch Oxydation von III bzw. IV mit H_2O_2 in Eisessig oder vorzugsweise durch kurzes Erwärmen mit konz. HNO_3 erhält man in quantitativer Ausbeute die farblosen Sulfoxide VI und VII. In wäßrig-alkohol. KOH geht III durch Öffnung eines Lactonringes unter Entfärbung in Lösung. Die Ringöffnung ist reversibel und läßt sich in alkal. Lösung durch Abfangen der offenen Form mit Dimethylsulfat nachweisen: man erhält so in etwa 50% Ausbeute 2-(2'-Methoxyphenyl)-5*H*-[1,4]-oxathiino-[3,2-*c*]-[1]-benzopyran-3-carbonsäure-methylester (VIII) vom Schmp. 180° . Daneben entstehen ölige Produkte, deren Menge durch Anwendung von mehr Alkali (bez. auf das eingesetzte Oxathiin III) wächst. Wahrscheinlich enthalten die Öle Verbindungen, die durch zweifache Ringöffnung entstanden sind; daraus konnte jedoch kein einheitliches Produkt isoliert werden.

*Gompper*¹ ordnet dem Sulfid I auf Grund der IR-spektroskopischen Befunde eine Chromonstruktur zu. Schon *Arndt*⁹ stellte fest, daß negative Substituenten in 3-Stellen die tautomere Chromonform in 4-Hydroxycumarinen begünstigen. In I und in Dicumarol sollte unseres Erachtens die Chromonstruktur auch durch Auftreten intramolekularer H-Brücken unterstützt werden. In Lösung liegt auch das 4-Hydroxycumarin teilweise in der Chromonform vor⁹. Die deutliche Verwandtschaft der UV-Spektren des 4-Hydroxycumarins, Dicumarols und des Bis-(4-hydroxycumarinyl-[3])-sulfids (I) geht aus Tab. 1 hervor. Die Maxima werden in der angegebenen Reihenfolge längerwellig, was sich durch induktive bzw. konjugative Effekte der $-\text{CH}_2-$ bzw. der $-\text{S}$ -Gruppe erklären läßt. Die relativ schwächere Absorption des Dicumarols dürfte sterische Ursachen haben.

Da Dicarbestyrylo[1,4]-oxathiine- intensiv gefärbte und in gebräuchlichen Lösungsmitteln unlösliche, hochschmelzende Körper darstellen, wurde eine Anzahl substituierter und hochkondensierter Oxathiine dieser Art synthetisiert⁶ und in den Laboratorien der J. R. Geigy AG auf ihre Verwendbarkeit als Pigmentfarbstoffe geprüft, worüber noch zu berichten sein wird.

⁸ *Ch. F. Huebner, W. R. Sullivan, M. A. Stahlmann und K. P. Link, J. Amer. Chem. Soc.* **65**, 2292 (1943).

⁹ *F. Arndt, L. Loewe, R. Ün und E. Ayca, Chem. Ber.* **84**, 319 (1951).

Tabelle 1. Die UV-Spektren des 4-Hydroxycumarins, Dicumarols und Bis-(4-hydroxycumarinyl-[3])-sulfids

Lösungsmittel	4-Hydroxy- cumarin		Dicumarol		Bis-(4-hydroxycuma- rinyl-[3])-sulfid	
	m μ	(log ϵ)	m μ	(log ϵ)	m μ	(log ϵ)
	268	(4,07)	sh 275	(3,59)	sh 280	(3,96)
0,01 <i>n</i> -HCl	279	(4,09)	286	(3,68)	291	(4,02)
in Methanol	303	(3,92)	307	(3,73)	314	(4,09)
	sh 317	(3,74)	320	(3,58)	325	(4,04)
0,01 <i>n</i> -NaOH	287	(4,14)	316	(4,06)	315	(4,05)
in Methanol	sh 298	(4,10)				

Die vorliegende Arbeit wurde von der J. R. Geigy AG, Basel, unterstützt. Herrn Dr. R. W. Schmid danken wir für die Aufnahme der Spektren und ihre Deutung.

Experimenteller Teil

1. Bis-(4-hydroxycarbostryl-[3])-sulfid (II)

6 g 4-Hydroxycarbostryl werden in 20 ml Dioxan und 60 ml SOCl₂ 90 Min. unter Rückfluß erhitzt. Es wird im Vak. bis zur Trockene eingengt, der Rückstand mit Wasser und Äthanol gewaschen und mit 50 ml Dimethylformamid (DMF) ausgekocht. Es verbleiben 4—4,5 g (60—68% d. Th.) einer farblosen Substanz, die bei 370° unter Zers. schmilzt. Die Verbindung ist in allen gebräuchlichen Lösungsmitteln unlöslich.

C₁₈H₁₂N₂O₄S. Ber. C 61,36, H 3,43, N 7,95, S 9,10.

Gef. C 61,17, H 3,71, N 7,92, S 9,05.

2. 6*H*, 8*H*-Bis-[1]-benzopyrano-[4,3-*b*:3',4'-*e*]-[1,4]-oxathiin-6,8-dion (III)

a) *Durch Cyclisierung mit Acetanhydrid.* 3 g I werden mit 12 ml Pyridin und 8 ml Acetanhydrid zum Sieden erhitzt, wobei zunächst klare Lösung eintritt. Nach wenigen Min. erstarrt der Ansatz zu einem gelbroten Kristallbrei. Ausb. 2,3 g (81% d. Th.).

b) *Durch Cyclisierung mit POCl₃.* Zur siedenden Lösung von 30 g I in 200 ml Tetrachloräthan und 42 ml Pyridin fügt man 16 ml POCl₃. Nach 2—3 Min. erstarrt der Ansatz. Nach dem Abkühlen und Verdünnen mit 250 ml Äthanol resultieren 23,5 g (82% d. Th.) III. Aus DMF, Pyridin oder Methylcyclohexanon orangefarbene Stäbchen vom Schmp. 335—338° (Lit.¹: 343—345°, Sintern bei 330°).

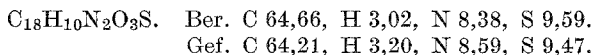
C₁₈H₈O₅S. Ber. C 64,28, H 2,40, S 9,53.

Gef. C 64,40, H 2,68, S 9,47.

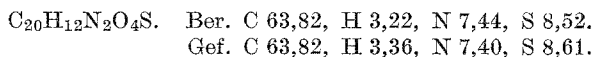
3. [1,4]-Oxathiino-[3,2-*c*:5,6-*c'*]-dichinolin-6,8-(5*H*, 9*H*)-dion (IV)

2 g II werden in 30 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid unter Rückfluß erhitzt. Aus der vorübergehend klaren Lösung beginnt nach wenigen Min. die Abscheidung eines *Acetats* von IV in Form farbloser, gekrümmter Härchen.

Der Ansatz wird mit 30 ml Wasser versetzt, wodurch die Kristalle in gelbgefärbte Nadeln übergehen. Die Verseifung des Acetats ist nach ca. 30 Min. beendet. Ausb. 1,85 g (97% d. Th.) an IV. Umfällen aus alkohol. KOH/Essigsäure liefert feine gelbe Nadeln, die bis 360° keine Zers. zeigen.



Das primär gebildete *Monoacetat von IV* kann isoliert werden. Farblose Härchen aus *DMF*, die sich oberhalb 180° zersetzen.

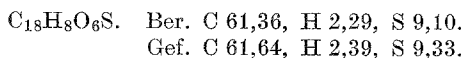


4. *6H, 7H, 8H-Bis-[1]-benzopyrano[4,3-b:3',4'-e]pyran-6,8-dion (V)*

Die Lösung von 2 g Dicumarol in 20 ml Tetrachloräthan und 5 ml Pyridin wird mit 1 ml POCl₃ kurz zum Sieden erhitzt. Nun wird im Vak. auf die Hälfte des Volumens eingeeengt, 10 ml Äthanol zugefügt und abgesaugt. Die Ausb. liegt wechselnd zwischen 0,2 und 0,3 g (10—15% d. Th.). Aus Dioxan farblose Nadeln, die bei 318—321° unter Zers. schmelzen (Lit.: 320—323°^s).

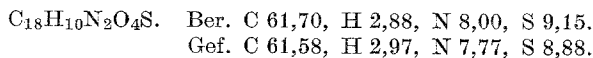
5. *6H, 8H-Bis-[1]-benzopyrano-[4,3-b:3',4'-e]-[1,4]-oxathiin-6,8-dion-7-oxid (VI)*

1 g III wird mit 10 ml HNO₃ (*D*: 1,4) etwa 1—2 Min. erwärmt, bis die orangerote Substanz farblos geworden ist. Die Ausb. ist quantitativ. Kleinere Mengen können bei raschem Arbeiten aus *DMF* umkristallisiert werden. Größere Mengen werden zweckmäßig aus alkohol. NaOH/Essigsäure umgefällt. Farblose Prismen, die sich zwischen 250° und 260° plötzlich unter starker Gasentwicklung zersetzen.



6. *[1,4]-Oxathiino[3,2-c:5,6-c']dicholin-[5H, 9H]-6,8-dion-7-oxid (VII)*

1 g IV wird mit 5 ml HNO₃ (*D*: 1,4) übergossen, wobei augenblicklich das farblose Sulfoxid gebildet wird. Zur Reinigung wird aus NaOH/Essigsäure umgefällt. VII zeigt keinen charakterist. Schmelz- oder Zersetzungspunkt; oberhalb 100° tritt langsam Zers. ein.



7. *2-(2'-Methoxyphenyl)-5H-[1,4]-oxathiino-[3,2-c]-[1]-benzopyran-3-carbonsäuremethylester (VIII)*

Die Lösung von 2 g III in einer Mischung von 30 ml Äthanol, 15 ml Wasser und 5 g KOH wird tropfenweise im Verlauf von 2 Stdn. mit 8 ml Dimethylsulfat versetzt. Nach 12 Stdn. wird mit 25 ml Wasser verdünnt, mit Na₂CO₃ deutlich alkalisch gemacht und VIII in Form langer Nadeln abgesaugt. Ausb. 1,1 g (48% d. Th.); farblose Nadeln aus Äthanol vom Schmp. 180°.

